

重症急性胰腺炎并发肺损伤的研究进展

张喜平, 吴承钧, 李志军

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
吴承钧, 李志军, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053
浙江省中医药卫生科技计划资助项目, No. 2003C130, No. 2004C142
杭州市重大科技发展计划资助项目, No. 2003123B19
杭州市医药卫生重点资助项目, No. 2004Z006
浙江省医药卫生科技计划资助项目, No. 2003B134
杭州市科技计划资助项目, No. 2005224
杭州市医药卫生科技资助项目, No. 2003A004
作者贡献分布: 本文写作由张喜平及吴承钧完成, 张喜平、吴承钧及李志军进行文献整理。
通讯作者: 张喜平, 310006, 浙江省杭州市第一人民医院普外科.
zxp99688@vip.163.com
电话: 0571-87065701
收稿日期: 2007-09-05 修回日期: 2007-12-25

Advances in research of severe acute pancreatitis complicated by lung injury

Xi-Ping Zhang, Cheng-Jun Wu, Zhi-Jun Li

Xi-Ping Zhang, Department of General Surgery, Hangzhou the First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Cheng-Jun Wu, Zhi-Jun Li, Zhejiang Chinese Traditional Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: the Technological Foundation Project of Traditional Chinese Medicine Science of Zhejiang province, No. 2003C130 and No. 2004C142; the Grave Foundation Project for Technological and Development of Hangzhou, No. 2003123B19; the Intensive Foundation Project for Technology of Hangzhou, No. 2004Z006; the Foundation Project for Medical Science and Technology of Zhejiang Province, No. 2003B134; the Foundation Project for Technology of Hangzhou, No. 2005224; the Foundation Project for Medical Science and Technology of Hangzhou, No. 2003A004

Correspondence to: Xi-Ping Zhang, MD, Department of General Surgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. zxp99688@vip.163.com

Received: 2007-09-05 Revised: 2007-12-25

Abstract

Lung injury is one of the most common complications of severe acute pancreatitis (SAP). At present, the pathogenesis of SAP complicated by lung injury still remains unclear. However, great attention has been paid to it at home and abroad. Many factors such as pancreatic enzyme, polymorphonuclear neutrophil, oxygen free radical, cytokine, microcirculatory disturbance, complement, kinin, NO and ET

play an important role in the pathogenesis of SAP by interacting with each other. This paper reviews the advances in the pathogenesis of SAP complicated by lung injury and related studies in order to provide the theoretical basis for its effective prevention and treatment.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Lung injury; Acute pancreatitis-related lung injury; PLA₂

Zhang XP, Wu CJ, Li ZJ. Advances in research of severe acute pancreatitis complicated by lung injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(3): 299-306

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)最常见的并发症之一是肺损伤。目前, SAP合并肺损伤的相关机制尚未明确, 国内外学者对其机制的研究非常重视。胰酶、中性粒细胞、氧自由基、细胞因子、微循环障碍、补体系统、激肽、一氧化氮以及内皮素等因素, 通过彼此的相互作用和影响, 在SAP发病机制中起着十分重要的作用。本文阐述SAP并发肺损伤可能的发病机制和有关研究进展, 为制定有效的防治措施提供可靠的理论依据。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肺损伤; 急性胰腺炎相关性肺损伤; 磷脂酶A₂

张喜平, 吴承钧, 李志军. 重症急性胰腺炎并发肺损伤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(3): 299-306

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/299.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]是以胰腺自身消化为基础和胰腺自身坏死为主要特征的一种全身性疾病, 可以引发局部和全身性过度炎症反应, 造成血管渗出、低血容量、休克和多脏器功能障碍等系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[2], 甚至导致多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction, MODS)^[3]。具有病情凶险、病程进展快、并发症多和病死率高等特点^[4-6]。近几年来, SAP发病率呈上升趋势。相

■背景资料

近年来的研究表明, 重症急性胰腺炎(SAP)具有病情凶险、病程进展快、并发症多和病死率高等特点, 相关研究显示SAP时肺是最早且最易受侵害的脏器。由于其发病机制至今尚未完全明确, 所以缺乏针对性的治疗措施。因此, 详细阐明APALI的可能机制具有重要理论意义和临床价值。

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

■ 研发前沿

目前有关SAP并发肺损伤的研究主要集中在其发病机制等方面,其中有许多问题有待进一步探讨,如:胰酶的激活、炎症介质激活及其调控在APALI的发生发展中究竟涉及哪些方面;如何改善微循环障碍,降低病情的严重程度;如何运用基因研究、凋亡学说等深入探求相关因子及其产物在发病机制中的作用,将是未来研究的热点。

关研究显示SAP时肺是最早且最易受侵害的脏器,急性胰腺炎相关性肺损伤(acute pancreatitis-associated lung injury, APALI)^[7]和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[8]是最常见的一种早期并发症,但SAP合并肺损伤的发病机制至今仍未完全清楚。本文针对有关研究进展进行综述如下。

1 胰酶、补体系统和激肽

SAP最基本的发病机制是激活的胰酶大量释放逸入胰腺,造成胰腺和胰周器官的损伤,胰蛋白酶、磷脂酶A₂(phospholipases A₂, PLA₂)、弹力蛋白酶、糜蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶等胰酶的释放在SAP时发病时起着非常重要的作用。一般认为PLA₂以无活性的酶原形式从胰腺分泌至胰管,然后经胰蛋白酶和胆盐激活而成为活化的PLA₂。PLA₂一方面可以直接破坏肺血管、肺泡膜,或者介导肺泡巨噬细胞产生NO而致肺损伤;另一方面PLA₂是花生四烯酸降解过程中的关键酶,能够促使血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)和白三烯(leukotriens, LTs)等炎症介质大量释放,提高中性粒细胞表面PAF受体表达,使中性粒细胞活化而致内皮细胞损伤。Leme *et al*^[9]发现应用PLA₂的阻滞剂可改善大鼠APALI,但胰腺本身的炎症程度未能改善。某些实验研究^[7,10]通过向实验动物注射胰蛋白酶及(或)PLA₂可成功复制出APALI模型,可见胰蛋白酶和PLA₂在APALI中的作用较为明显。还有研究也证明胰蛋白酶在APALI中发挥其作用^[11],Hartwig *et al*^[12]通过胆管注射甘氨酸胆酸钠诱发大鼠SAP模型,研究发现外周血胰蛋白酶原和胰蛋白酶浓度与肺损伤和SAP的严重程度有关。有实验表明将含胰蛋白酶的腹水注射到大鼠体内,可以测得实验组大鼠血浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)显著增高,认为胰蛋白酶对相应靶器官的损伤作用是通过刺激巨噬细胞产生细胞因子发挥作用。再次,胰弹力蛋白酶(pancreatitis elastase, PE)在胰液中的浓度较血中高出很多,也是与APALI相关的重要的胰酶之一。Jaffray *et al*^[13]通过腹腔分别注射胰弹力蛋白酶、淀粉酶或脂肪酶等模拟小鼠胰腺炎继发肺损伤的过程,结果显示,胰弹力蛋白酶可以在制模后30-60 min内引起肺内核转录因子- κ B(nuclearfactor- κ B, NF- κ B)的活化、I κ B(inhibitory κ B)的降解,继而出现TNF- α 表达升高和肺微循环通透性增加,而淀粉酶和脂肪酶等无此作用。最后,其他多种酶类与APALI

也有密不可分的联系,包括粒细胞弹性酶和羟基水解酶等均可能参与APALI的病理过程。Cohen *et al*^[14]的研究提示结扎胆胰管阻止胰酶进入肠道可以减轻缺血休克引起的肺损伤和回肠损伤,他们认为胰酶可以和肠道淋巴系统内的毒性物质发生作用,损伤肠道屏障,导致肠道和肺组织损伤加重。以上研究表明在APALI中发挥主要作用的胰酶是胰蛋白酶、弹力蛋白酶和PLA₂,推测APALI时期体内环境中某种因素或几种因素共同发挥作用,从而导致多种胰酶的激活失控或者是某些抑制因子的缺乏或消失。

胰蛋白酶可激活补体经典途径,或直接水解C3和C5而产生C3a和C5a。补体的终末产物被认为是SAP发病的重要调节介质。C3a和C5a可诱导肥大细胞释放组织胺,中性粒细胞通过趋化作用向肺内聚集,促进肺血栓形成。胰蛋白酶可使血管舒缓素原转化为血管舒缓素,后者可使激肽原转化为HMW-激肽原,并进一步生成赖氨酸缓激肽和缓激肽。缓激肽可抑制凝血机制,活化纤溶和补体系统,扩张血管,增加血管通透性,诱导中性粒细胞活化并具有致血压下降的效应。

2 中性粒细胞(PMN)与氧自由基(OFR)

APALI的典型特征包括:微血管通透性的增加,富含蛋白质的渗出液渗入肺泡,肺泡表面张力降低,在这一时期临床上表现为进行性的低氧血症和呼吸困难。越来越多的研究已经表明肺内过度的炎症反应是APALI发生的重要原因之一。中性粒细胞的过度激活在炎症反应和APALI中具有重要的介导作用^[15],具体过程包括:PMN的聚集、黏附和炎症介质的释放。

2.1 PMN的聚集 生理状态下当机体遇到外界病菌入侵时,机体自身的免疫系统就会发挥其作用,大量PMN被激活并通过趋化作用到病菌入侵的部位。不过在免疫系统功能异常时,大量PMN聚集的作用可能适得其反,即损伤自身组织。SAP时可见肺内大量PMN聚集,积聚的PMN可以激活补体系统和巨噬细胞,导致巨噬细胞分泌大量炎症介质,与此同时,这些物质反过来引起肺微血管中PMN的激活,共同引起APALI。活化的巨噬细胞通过释放NO、TNF- α 和单核细胞化学黏附蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等因子而发挥生物效应。其中信号分子TNF- α 起关键作用,一定程度地放大了机体炎症系统的反应。

2.2 PMN的黏附 活化的PMN表面的整合素CD11b/CD8 β 复合体与血管内皮细胞表面的细胞

间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)以受体、配体的形式相结合是炎症反应的关键步骤. ICAM-1促进PMN黏附于内皮细胞, 导致其游走. 中性粒细胞-内皮细胞的互相影响、互相作用表现为一种多步级联反应: 最初表现不牢固的黏附, 然后在牢固结合的过程中开始是中性粒细胞的滚动, 在包括L选择素和P选择素等连续活化调节下, 外周血中的PMN通过间隔到达肺间质组织^[16]. CD11/CD18-ICAM-1途径是介导外周血PMN与内皮细胞黏附的主要途径^[17]. ICAM-1是内皮细胞表面诱导蛋白, 正常时肺组织很少表达, 研究发现在SAP动物模型中肺中ICAM-1表达升高, 并且存在严重的肺损伤, 而在ICAM-1缺省的小鼠模型, 肺损伤程度低^[18-19], 说明ICAM-1过高表达是APALI发生的重要因素. 一些研究还发现, ICAM-1等黏附分子的异常表达较细胞因子晚, PMN的浸润和组织、器官的损伤往往发生在ICAM-1上调之后, 所以阻断细胞黏附步骤是治疗中可取的方法, 应该可以有效的缓解APALI的相关临床症状.

2.3 PMN释放炎症介质, 产生病理效应 PMN可分泌多种细胞因子, 从而形成炎症介质网络, 产生放大效应和级联效应, 造成多器官损伤. SAP发生的早期血清中的TNF- α 和IL-6显著升高, 其中IL-6升高水平与胰腺炎严重程度和并发症的发生呈正相关^[20]. PMN经脱颗粒作用, 释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)等多种蛋白酶, 在肺组织中进行蛋白分解作用, 引起APALI. MMP可以增加肺微循环的通透性, 易于PMN游走到肺实质^[21], 应用MMP抑制剂可以减轻SAP损伤的程度^[22]. MPO一般存在于PMN的胞质中, 约占细胞干重的5%, MPO的含量可以间接反映中性粒细胞浸润的程度.

2.4 氧自由基 在APALI期间OFR及其产物对于胰腺损伤有着极其重要的作用. 在APALI期间损伤的胰腺细胞, 被激活的PMN以及巨噬细胞产生大量的OFR、过氧化氢、超氧化物、羟基分子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)是APALI细胞损伤的重要损伤机制^[23]. OFR可与细胞膜发生氧化反应, 导致大分子变性, 损伤细胞DNA, 抑制PGI₂, 增加TXA₂, 促进EDRF分解, 抑制抗凝血酶的活性. 实验及临床研究已经证实ROS可以导致APALI的胰腺及肺部病灶的细胞代谢紊乱^[24]. 他们不受限于胰腺组织, 可以表现为系统性的疾病症状, 特别是肺、肝和血液

中. ROS直接危及细胞的损伤并且在APALI中控制细胞间的信号转导. ROS还涉及PMN的激活, 细胞因子的产物, 内皮屏障的紊乱以及微循环在APALI的障碍. 除在细胞间的信号转导作用外, ROS还能够影响细胞内的情况并且通过激活NF- κ B来调控活性因子的表达. OFR在SAP时期的产生对于胆固醇、磷脂以及甘油三酯的代谢有影响作用. 这些代谢产物大所不溶于体液而形成脂质蛋白复合物, 我们称之为脂蛋白. 在大多数SAP中高密度脂蛋白的减少和低密度脂蛋白的增加需要留心观察, 脂蛋白的代谢紊乱可能是SAP的一个重要原因^[25]. OFR在实验室诱导的AP中能够促进ICAM-1的表达, ICAM-1的高表达是肺损伤发生的重要步骤, 早期阻止ICAM-1的过度表达可能减轻SAP的损伤程度^[26]. OFR引起的肺部损害几乎涉及肺内所有的细胞和组织, OFR损伤后, I型上皮细胞内有不连续的空泡形成, 而II型上皮细胞尚能保持完整. 肺血管内皮细胞是OFR的主要来源和活性氧的重要作用目标. 减少氧自由基释放, 对于减轻肺损伤可能具有重要意义, 而给予抗氧化剂来作为治疗APALI的方法, 仍然需要进一步的研究.

3 细胞因子

细胞因子在SAP中主要是通过炎症介质网络发挥作用. 致炎细胞因子间的相互作用、抗炎细胞因子间的相互作用以及致炎细胞因子和抗炎细胞因子间的相互消长影响着炎症过程的进展, 细胞因子亦可与信号传导系统相互作用影响着APALI的进程. 细胞因子的特点是一旦某种细胞因子产生并被激活, 就不断激活、扩增自己及其他细胞因子, 出现不断放大的瀑布效应^[27]. 正如Browne *et al*^[28]所提到的那样, 我们希望在不久的将来能够直接找到造成AP的有害因子从而更好地控制APALI.

3.1 TNF- α 是最重要的炎症和免疫反应调节物, 包括发热、恶液质、低血压、弥漫性血管内凝血、组织损伤和休克等局部或全身的表现与他密切相关^[29]. 他是由激活的巨噬细胞或淋巴细胞分泌的, 与其相应受体结合后发挥作用. TNF- α 是SAP发病后较早产生的细胞因子, 有动物实验证实SAP被诱发1 h后, 胰腺组织及血清TNF- α 即可被检测到, 并在其后的6 h内迅速上升, 其升高的程度是与胰腺损伤及炎症程度直接相关联的^[30]. 因此, TNF- α 被作为SAP发病后反映其严重程度的重要的早期指标. 他可激活PMN, 促进多种炎症介质的释放, 在SAP发病及其全身并发症发生过程中

■相关报道

不少临床观察报道以及SAP动物模型的实验性研究, 分析了SAP时肺损伤的一些机制. 马振华 *et al*介绍了APALI时各种因素对肺损伤的影响和可能机制.

■创新盘点

本文在以往SAP并发肺损伤的研究基础上,整理了近几年国内外对APALI发病机制的最新研究成果,阐述了胰酶、PMN的过度激活、微循环障碍以及细胞因子等一系列可能的发病机制,强调了TNF- α 、NF- κ B等对APALI发生发展有重要作用,希望能为更深入的研究APALI发病机制和对APALI的治疗提供参考依据。

起着重要作用。TNF- α 可以增加肺微循环的通透性、促进PMN在肺内的黏附和聚集、诱导中性粒细胞释放NE等。早期检测TNF- α 不仅反映SAP的严重程度,同时有助于预测肺损伤发生及其严重程度。TNF- α 作为重要的始发因子在细胞和亚细胞水平上发生一系列的级联反应,诱导IL-1、IL-6及其自身的产生^[31]。SAP患者的腹水中发现有很高的TNF- α 浓度^[32]。在该类患者的发病早期,肺组织中TNF- α 的表达就达到了显著的水平^[33]。在APALI时对TNF- α 的动态监测可能对于疾病的治疗及预后的判断有一定的帮助。

3.2 IL-1 正常的胰腺组织中并没有发现IL-1, 现代相关研究表明, IL-1中的IL-1 β 亚类与AP关系密切, 在胰腺炎患者中, 实验室检查可以发现IL-1 β 升高, 而且升高幅度与病情的严重程度密切相关。IL-1 β 在生物学活性上, 可以使嗜碱性及中性粒细胞脱颗粒, 并作用于肝脏促进急性期反应蛋白(acute reactive protein, ARP)的合成, 引起发热。IL-1 β 低浓度时主要上调免疫, 产生过多, 则导致多种炎症病损。在有关动物实验中, 应用IL-1拮抗剂及抗体可以延缓病情的发展, 并能降低死亡率30%^[34], IL-1 β 在血清不易检测, 其受体内生性IL-1r可以反应其水平。

3.3 IL-6 由单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞等多种细胞产生, 急性胰腺炎发病早期IL-1 β 和TNF- α 可刺激单核细胞和内皮细胞产生IL-6^[35]。特点是调节急性期蛋白的产生, 有研究^[36]提示IL-6是SAP患者合并肺衰竭的重要指标。因此, IL-6对SAP的早期诊断、病情判断和预后评估具有重要的应用价值。

3.4 IL-8 大多数有核细胞均可分泌, 属白细胞的趋化因子超家族。炎症反应时可被LPS、TNF- α 和IL-1 β 激活, 相关实验表明, IL-8可与中性粒细胞表面的特异性受体结合, 导致白细胞发生变形反应、脱颗粒、呼吸爆发、释放蛋白溶解酶和活性氧, 从而引起组织损伤的发生^[37]。Osman *et al*^[38]用单克隆IL-8抗体中和IL-8作用, 结果发现应用IL-8抗体后不能改变胰腺的坏死, 但可通过阻止循环IL-8、TNF- α 和肺组织的黏附分子CD11b和CD18减轻急性肺损伤。

3.5 IL-10 随着胰腺损伤程度和肺损伤程度的加重IL-10水平升高, 两者成正相关^[39]。IL-10是一种有效的抗炎介质, 在AP发生后不久, 免疫抑制性细胞因子IL-10即相应增加, IL-10通过抑制细胞因子mRNA的产生而抑制巨噬细胞产生的TNF- α 、IL-1及氧自由基减轻炎症反应, 尤其在SAP的后

期, 抗炎反应成为主要趋势, 此时期大量的免疫抑制因子如IL-10及TGF-B的释放, 在临床上主要表现为全身和胰腺感染。

4 核因子- κ B(NF- κ B)

他是Rel转录调节蛋白家族成员之一, 是由包括p50、p52、p65、c-Rel和RelB五种亚单位组成的同源或异源二聚体。核因子- κ B是一种多极性细胞转录核因子, 是真核细胞中普遍存在的转录因子, 也是目前发现的细胞内最重要的转录因子之一, 他与机体免疫、炎症和细胞再生、凋亡等过程密切相关。活化的NF- κ B能够调控如TNF- α 、IL-6、IL-8和IL-1 β 等细胞因子以及黏附分子、消化酶等的生成表达, 使这些炎症介质和消化酶一起参与炎症反应和组织损伤, 他的这种作用不仅表现在胰腺的腺泡细胞和单核/巨噬细胞, 同时也表现在肺等远处器官^[40-43]。有实验研究NF- κ B在SAP时的表达在地塞米松的治疗下和模型对照之间有明显的区别, 在SAP初期地塞米松治疗组NF- κ B的表达较模型组明显增高^[44]; 还有研究表明在SAP时期选择性地切断胰腺外分泌细胞中的NF- κ B/RelA基因可以造成APALI, 说明了NF- κ B的调控作用^[45]; Xia *et al*^[46]发现NF- κ B/p65的表达在SAP时有显著改变, 并且这种改变在SAP发病机制中发挥着重要的作用。作者认为NF- κ B与SAP的关系已经受到了人们的关注, 其增加的程度可作为疾病严重程度的指征, 临床上可以早期应用针对NF- κ B的抑制措施来减少细胞因子和炎症介质的释放, 抑制级联效应, 达到改善SAP预后的目的, 从而有效的缓解APALI的严重程度。

5 NO、内皮素(ET)和微循环障碍

左旋精氨酸(L-arg)和分子氧在NO合酶(NOS)的催化下生成。NO可对急性胰腺炎发病的许多相关因素产生影响, 但目前的研究报道结果不一致, NO在AP中的作用可能十分复杂, 甚至具有两面性。现代研究表明NO对于APALI作用的机制可能是高水平NO发挥其自由基性质的细胞毒作用, 加重胰腺损伤; 而合适水平的NO可维持胰腺微循环, 并减轻白细胞-内皮的相互作用等, 对胰腺有保护作用。深入研究NO/NOS在SAP时的相关分子机制及探寻特异性的NOS抑制剂, 以期合理干预L-arg/NO通路, 可能将为SAP的防治提供新的途径。实验研究表明, 在SAP的患者中, 胰腺的血流量和微循环灌注明显减少, 此种

因素的持续存在,也是AP进展为SAP的主要机制之一。

有研究表明^[47-50],MAP、SAP患者血浆ET增高,而SAP患者显著高于MAP患者,提示ET在SAP可能起重要作用,ET是由日本学者Yanagisawa在1988年发现,是迄今为止作用最强的血管活性收缩肽,主要来源于血管内皮细胞,参与机体缺血、缺氧等损伤的病理过程。有人使用外源性ET导致大鼠胰腺微循环损害和胰腺细胞损伤^[51],使大鼠胰腺血流量显著降低^[52],提示ET可引起和加重SAP血循环紊乱,给大鼠一定剂量的外源性内皮素,可使水肿型胰腺炎向出血坏死型转化,胰腺组织损害程度与血浆ET水平呈正相关。相关研究结果显示,ET还可能是一种内源性损伤因子,参与机体诸多器官的损伤和功能衰竭的病理过程。人体内有ET1、ET2、ET3三种异构体,且由不同的染色体的独立基因编码,内皮素的3种异构体ET1、ET2、ET3均与微循环障碍、组织损伤、炎症有关,但其作用的侧重性各有不同。ET3作用不显著,ET2主要介导白细胞依赖性炎症,ET1则主要参与了SAP微循环障碍的发生发展。ET对早期损伤因素非常敏感,是胰腺早期微循环损伤并导致低血流灌注的重要因素之一,也是介导SAP严重程度重要介质。ET对于APALI时期病理损害机制可以归纳为:(1)通过胰腺腺泡内受体,促进钙超载,致组织细胞损伤;(2)激活钙通道促使钙内流,引起胰腺小动脉痉挛;(3)同样机制导致冠脉痉挛,心功能障碍,心脏射血锐减,最终使胰腺供血减少,其中ET对胰腺血流的影响较之对其他脏器更明显。因此,研究ET的拮抗剂可能成为APALI的有效治疗药物。

目前的研究发现,可能是以下几种因素参与了SAP时微循环障碍:一是应激反应,在SAP时由于大量炎症介质的释放及胰腺坏死,机体处于应激状态,此时血液中的去甲肾上腺素、肾上腺素和皮质醇含量明显增高,引起外周血液循环量减少,用以保证重要生命器官的供血,由此导致胰腺的血液供应不足,引起微循环障碍。二是炎症介质的影响,如前所述,SAP时大量炎症介质的释放,其中对微循环产生重要影响的有NO/ET, TXA₂/PGI₂,他们在正常情况下含量保持相对平衡,维持血管张力,SAP时,二者的平衡关系被打破,从而引起胰腺微血管张力的改变,导致微循环障碍。三是血液流变学改变,SAP发生后可见明显的血液流变学改变,表现为红细

胞压积上升,血液黏度上升,红细胞趋向于强烈聚集,变形能力下降,携氧能力明显下降,一次导致胰腺微循环的阻力增大,血液积滞,血栓形成,加重毛细血管内皮及组织细胞坏死,使胰腺炎的病情进一步发生恶化。因此,改善AP时胰腺微循环的障碍,维持血液动力学的稳定,可以有有效的胰腺坏死的进展,降低病情的严重程度。

6 基因研究、凋亡学说以及其他因素在APALI中的作用

随着科技的不断进步,医学领域对疾病机制的探究也更加深入,基因领域的研究和细胞凋亡学说成为时下研究的热点。目前发现,胰腺炎相关的基因有胰腺炎相关蛋白(PAP)基因、谷氨酰胺合成(GS)基因、胰腺内白细胞介素1 β (IL-1 β)基因和TNF基因、阳离子胰蛋白酶原基因等。此外研究认为抗氧化基因的多态性如谷胱甘肽S转移酶T1基因亚型异常与SAP密切相关^[53]。还有研究表明^[54]IL-1 β 与其受体IL-1RA的比例失调与重症急性胰腺炎密切相关。凋亡(apoptosis)或称细胞程序性死亡,细胞凋亡是机体清除受创后不能恢复细胞的一种自我保护方式。SAP时胰腺细胞凋亡的机制还不清楚。细胞凋亡是由基因控制的,参与凋亡调控的基因由很多种,Bax基因就是一种凋亡调控基因。Fas/FasL系统被认为是一条最主要的介导细胞凋亡的信号传导通路。细胞凋亡可能是对胰腺损伤的有利反应^[55],诱导胰腺细胞凋亡可以减少腺泡内成分为外逸,从而减轻胰腺炎症。通过这种前沿学科的研究来探索困扰我们已久的APALI机制可能找到其关键所在。

脂类递质如LTs、PAF、TXA₂和前列腺素I₂(prostaglandinI₂, PGI₂)等在SAP继发APALI的发生中具有重要作用。LTs和PAF可以引起中性粒细胞的聚集和血管内皮的破坏。应用LTs或PAF抑制剂可以减轻ALI和肺水肿的程度。TXA₂和PGI₂是由细胞膜磷脂在PLA₂催化下产生的。TXA₂具有强烈的血小板聚集作用和血管收缩作用,并能趋化白细胞,使其黏附于血管内皮,释放弹力纤维酶,增加微血管的通透性。PGI₂是一种强烈的血小板聚集抑制剂和血管松弛剂。TXA₂和PGI₂的作用相反,正常情况下两者处于平衡状态。一些学者强调TXA₂、PGI₂的平衡在AP病理改变中的作用。

Gray *et al*^[56]认为革兰氏阴性菌的感染是APALI加重的一个重要因素。约40%的患者合并

■应用要点

掌握SAP并发肺损伤的相关机制,就可采取有效的治疗措施。这是SAP取得突破性进展的关键。从抑制PMN的过度激活、拮抗炎症介质和利用抗炎细胞因子等方面着手治疗都是可能的治疗路径。

■同行评价

本文叙述的各种发病机制应进一步归纳和总结,综述的条理性,可读性有待加强。

细菌感染。神经肽P物质是一种神经递质,也是一种促炎症介质,在炎症过程中通过作用于神经激肽1受体而在APALI发挥效应。游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)的作用,活化的PLA₂、脂肪酶可分解血脂、细胞膜脂质以及胰周肠系膜脂肪组织而产生FFA,通过门静脉、淋巴系统进入人体循环。FFA可损伤内皮细胞和肺泡膜,诱导血栓形成。AP时肝功能受损,血管通透性升高,导致血清白蛋白降低,中和FFA能力不足,使FFA增加。补充新鲜血浆、白蛋白以降低FFA,可能有助于减轻FFA介导的肺损伤。大量输液、手术等也是SAP促成因素。此外,腹水、腹腔巨噬细胞及腹腔淋巴系统亦可能在SAP的炎症扩散过程中发挥作用。还有研究表明^[57], SAP时产生的炎性介质等物质对肝枯夫细胞的刺激,使其激活,合成并释放大量的炎症介质,可能形成“瀑布效应”,是造成炎症反应放大的原因之一。

总之,通过对SAP并发肺损伤发病机制的研究,针对发病的不同环节对相关炎症因子进行的干预应该成为最有取得突破性医学研究成果的途径。随着人们对于APALI的发病机制的不断认识,在控制炎症反应、改善微循环等APALI病因机制研究的基础上,从多角度、多层次、多学科领域进行针对APALI的探索,必定能够帮助我们找到治疗APALI的最佳方法。

7 参考文献

- Zhang XP, Liu DR, Shi Y. Study progress in therapeutic effects of traditional Chinese medicine monomer in severe acute pancreatitis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 147-152
- Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14
- DiMaggio MJ, DiMaggio EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 494-501
- Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-420
- Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Buchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 429-435
- Abu-Zidan FM, Windsor JA. Lexipafant and acute pancreatitis: a critical appraisal of the clinical trials. *Eur J Surg* 2002; 168: 215-219
- Surbatović M, Jovanović K, Radaković S, Filipović N. Pathophysiological aspects of severe acute pancreatitis-associated lung injury. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133: 76-81
- Luh SP, Chiang CH. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;

- 8: 60-69
- Leme AS, Lichtenstein A, Arantes-Costa FM, Landucci EC, Martins MA. Acute lung injury in experimental pancreatitis in rats: pulmonary protective effects of crotafotin and N-acetylcysteine. *Shock* 2002; 18: 428-433
- Kiyonari Y, Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med* 2000; 28: 484-489
- Keck T, Friebe V, Warshaw AL, Antoniu BA, Waneck G, Benz S, Hopt UT, Fernández-del-Castillo C. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatolgy* 2005; 5: 241-250
- Hartwig W, Werner J, Jimenez RE, Z'graggen K, Weimann J, Lewandowski KB, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Trypsin and activation of circulating trypsinogen contribute to pancreatitis-associated lung injury. *Am J Physiol* 1999; 277: G1008-G1016
- Jaffray C, Yang J, Carter G, Mendez C, Norman J. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kappa B and inhibitory kappa B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 2000; 128: 225-231
- Cohen DB, Magnotti LJ, Lu Q, Xu DZ, Berezina TL, Zaets SB, Alvarez C, Machiedo G, Deitch EA. Pancreatic duct ligation reduces lung injury following trauma and hemorrhagic shock. *Ann Surg* 2004; 240: 885-891
- Hać S, Dobosz M, Kaczor JJ, Rzepko R, Aleksandrowicz-Wrona E, Wajda Z, Sledziński Z, Krajewski J. Neutrophil engagement and septic challenge in acute experimental pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6459-6465
- Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1066-1090
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101
- Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 1999; 116: 694-701
- Lundberg AH, Granger N, Russell J, Callicutt S, Gaber LW, Kotb M, Sabek O, Gaber AO. Temporal correlation of tumor necrosis factor-alpha release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration, and lung injury in diet-induced pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 248-257
- Martín Alonso MA, Santamaría A, Saracíbar E, Arranz E, Garrote JA, Almaraz A, Caro-Patón A. Cytokines and other immunological parameters as markers of distant organ involvement in acute pancreatitis. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 401-406
- Keck T, Balcom JH 4th, Fernández-del Castillo C, Antoniu BA, Warshaw AL. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 188-201
- Muhs BE, Patel S, Yee H, Marcus S, Shamamian P. Inhibition of matrix metalloproteinases

- reduces local and distant organ injury following experimental acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003; 109: 110-117
- 23 Tadao M, Yuji O. Role of free radicals in the development of severe acute pancreatitis. *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2015-2020
 - 24 Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatology* 2005; 5: 492-500
 - 25 Modzelewski B, Janiak A, Hołłyński J. Hyperlipoproteinemia in necrotizing pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 415-417
 - 26 Keck T, Werner J, Banafsche R, Stalman A, Schneider L, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Oxygen radicals promote ICAM-1 expression and microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 156-163
 - 27 Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 767-781
 - 28 Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7087-7096
 - 29 Alsasser G, Antoniu B, Thayer SP, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Degradation and inactivation of plasma tumor necrosis factor- α by pancreatic proteases in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 37-43; discussion 43
 - 30 Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-125
 - 31 Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83
 - 32 Denham W, Yang J, Fink G, Denham D, Carter G, Ward K, Norman J. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor during pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1741-1746
 - 33 Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1783-1788
 - 34 Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995; 221: 625-631; discussion 631-634
 - 35 Bentrem DJ, Joehl RJ. Pancreas: healing response in critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: S582-S589
 - 36 Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552
 - 37 Seely AJ, Naud JF, Campisi G, Giannias B, Liu S, DiCarlo A, Ferri LE, Pascual JL, Tchervenkov J, Christou NV. Alteration of chemoattractant receptor expression regulates human neutrophil chemotaxis in vivo. *Ann Surg* 2002; 235: 550-559
 - 38 Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO, Lausten SB, Deleuran B, Deleuran M, Gesser B, Matsushima K, Larsen CG, Jensen SL. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *Gut* 1998; 43: 232-239
 - 39 林栋栋, 孙家邦, 李非, 张淑文, 崔叶青, 刘大川, 朱斌, 孙海晨, 刘爽. IL-8、IL-10在大鼠急性胰腺炎并发肺损伤中的作用. *首都医科大学学报* 2005; 26: 193-196
 - 40 Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 259-267
 - 41 Xu P, Zhou XJ, Chen LQ, Chen J, Xie Y, Lv LH, Hou XH. Pioglitazone attenuates the severity of sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1983-1988
 - 42 Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, López-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2775-2787
 - 43 Letoha T, Somlai C, Takacs T, Szabolcs A, Jarmay K, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Varga I, Kaszaki J, Krizbai I, Boros I, Duda E, Kusz E, Penke B. A nuclear import inhibitory peptide ameliorates the severity of cholecystokinin-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 990-999
 - 44 Zhang XP, Zhang L, Xu HM, Xu YP, Cheng QH, Wang JM, Shen HP. Application of Tissue Microarrays to Study the Influence of Dexamethasone on NF-kappaB Expression of Pancreas in Rat with Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007
 - 45 Algul H, Treiber M, Lesina M, Nakhai H, Saur D, Geisler F, Pfeifer A, Paxian S, Schmid RM. Pancreas-specific RelA/p65 truncation increases susceptibility of acini to inflammation-associated cell death following cerulein pancreatitis. *J Clin Invest* 2007; 117: 1490-1501
 - 46 Xia SH, Fang DC, Hu CX, Bi HY, Yang YZ, Di Y. Effect of BN52021 on NFkappa-Bp65 expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 882-888
 - 47 穆德广, 李焕章. 扎鲁司特对急性肺损伤防治作用的实验观察. *第四军医大学学报* 2002; 23: 497-500
 - 48 黄宏, 周萍, 刘友生, 陈意生, 蒋建新. PAF拮抗剂 BN50739对大鼠急性肺损伤的作用研究. *第三军医大学学报* 2002; 24: 919-920
 - 49 姜虹, 刘丽娜, 谷玲. 急性胰腺炎患者血浆内皮素与一氧化氮变化及意义. *医师进修杂志(内科版)* 2004; 03: 2
 - 50 Paulino EC, de Souza LJ, Molan NA, Machado MC, Jancar S. Neutrophils from acute pancreatitis patients cause more severe in vitro endothelial damage compared with neutrophils from healthy donors and are differently regulated by endothelins. *Pancreas* 2007; 35: 37-41
 - 51 Plusczyk T, Bersal B, Westermann S, Menger M, Feifel G. ET-1 induces pancreatitis-like microvascular deterioration and acinar cell injury. *J Surg Res* 1999; 85: 301-310
 - 52 袁晟光, 张肇达, 刘续宝, 谭建山. 内皮素在大鼠急性胰腺炎发病中的作用. *中国普外基础与临床杂志* 2000; 7: 150-151
 - 53 Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1312-1322
 - 54 Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery* 2001;

- 129: 633-640
- 55 张桂信, 陈海龙, 宫爱霞, 张利. 胰腺腺泡细胞凋亡与急性胰腺炎及其治疗策略. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1115-1120
- 56 Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, May AK, Parman KS, Stain SC. Endotoxin potentiates lung injury in cerulein-induced pancreatitis. *Am J Surg* 2003; 186: 526-530
- 57 黎冬暄, 田伏洲, 李红, 李旭, 向珂, 罗皓. 枯否细胞在大鼠重症急性胰腺炎肺损伤中的作用. 中华外科杂志 2005; 43: 159-160

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志个性化服务订购活动

本刊讯 为了满足读者的多样化需求, 解决一些作者因为资金不足而导致订阅印刷版的困难, 自2007年开始, 世界华人消化杂志(WCJD), 推出以下个性化服务策略来为广大读者服务.

1 精彩专家述评专辑印刷版杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail发送精彩专家述评PDF; (2)2007年底将精彩专家述评专辑一本挂号邮寄用户收. 定价: 50元/年.

2 WCJD电子杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒PDF电子杂志(1-36期). 定价: 180元/年.

3 WCJD网络版杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒网络版杂志(1-36期). 定价: 160元/年.

4 WCJD印刷版杂志

WCJD印刷版1-36期. 定价: 864元/年.

5 订购信息

邮政编码, 姓名, 地址, 部门, 机构名称, E-mail, 手机号.

6 汇款的方式

邮局汇款: 世界胃肠病学杂志社收, 100023, 北京市2345信箱. 附言注明订购的内容.

银行汇款: 户名: 北京百世登生物医学科技有限公司; 开户银行: 中国工商银行北京商务中心区支行国贸大厦分理处; 账号: 0200041609020180741. 附言注明: 订购的内容和发票的抬头.

总之, WCJD将尽自己的最大努力, 满足广大读者的需求, 同时欢迎更多个性化服务的意见和建议E-mail发至: h.n.zhang@wjgnet.com. 谢谢! (世界胃肠病学杂志社 2007-09-30).